

Mónica Quiterio Sánchez, Norberto Pedroza Cervantes y Heriberto Prado García

Inmunoterapia para combatir el cáncer¹

El cáncer es uno de los padecimientos que provocan más muertes al año en el mundo. El sistema inmune es muy importante para controlar o eliminar estas enfermedades de nuestro cuerpo. Con el tiempo, se han ido perfeccionando diferentes métodos para combatir el cáncer por medio de este sistema; esto se conoce como inmunoterapia y a la fecha se considera que es uno de los tratamientos más prometedores.

Respuesta inmune y cáncer

Una de las causas más comunes de muerte en la actualidad es el cáncer, un conjunto de enfermedades originadas por mutaciones genéticas, algunas de ellas hereditarias y otras provocadas por agentes físicos (por ejemplo, radiación ultravioleta), químicos (como los pesticidas) o biológicos (entre ellos, el virus del papiloma humano). Estos factores pueden alterar el ADN celular y ocasionar una proliferación descontrolada de células que, a su vez, produce cambios en la morfología y fisiología de las células afectadas hasta otorgarles “inmortalidad”. En ocasiones, la proliferación celular queda contenida al formarse un tumor benigno y no se disemina a otros tejidos. Pero cuando las células tumorales tienen el potencial de extenderse a otros tejidos e invaden diferentes órganos (metástasis), entonces se habla de un tumor maligno.

El sistema inmune es nuestra principal defensa ante este tipo de cambios, ya que puede detectar a las células malignas y eliminarlas; sin embargo, las células cancerosas han desarrollado diferentes mecanismos para evitar esto. La teoría de la inmunoección es la más aceptada y explica cómo es la interacción entre la respuesta inmune y el tumor: cuando las células normales sufren algún daño o mutación irreparable, son eliminadas por el sistema inmunológico, lo que se conoce como fase de eliminación; sin embargo, algunas células tumorales evitan ser destruidas, y entonces comienza una fase de equilibrio. Por último, se origina una fase de escape,

¹ Una primera versión de este texto se publicó en *El Infocito* (Revista de Divulgación de la Sociedad Mexicana de Inmunología): https://issuu.com/sminmunologia/docs/el_infocito_-_no1_junio_2023_1_4?ff.

en que las células cancerosas resistentes proliferan y escapan a la respuesta inmune antitumoral.

De manera similar, el sistema inmune puede reconocer a los organismos patógenos y eliminarlos por medio de otro tipo de células, conocidas como linfocitos T. No obstante, además de poder interrumpir el mecanismo de eliminación y desregular la actividad inmunitaria, las células tumorales también producen y liberan proteínas que suprimen al sistema inmune y no permiten que actúe de forma correcta. Entre estas proteínas inmunosupresoras podemos mencionar al factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y algunas citocinas (IL-10, IL-6), entre otras. De igual forma, el cáncer puede evadir al sistema inmune mediante el reclutamiento de células supresoras dentro del tumor.

■ **Tratamientos contra el cáncer**

■ Para combatir esta enfermedad se han ideado diferentes terapias que buscan ayudar a reducir el tamaño de los tumores, así como prolongar y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La cirugía es el tratamiento más antiguo contra el cáncer y consiste en extraer quirúrgicamente el tumor localizado. Por lo general, debe ir acompañada de un tratamiento complementario para destruir a las células tumorales que hayan quedado después de la extracción. Sin embargo, la cirugía no es funcional en etapas avanzadas de cáncer, cuando se ha producido metástasis, e incluso en muchas otras ocasiones es rechazada por cuestiones estéticas.

Otro tipo de tratamiento es la quimioterapia, basada en el uso de fármacos citotóxicos, esto es, que ocasionan preferentemente la muerte de las células tumorales. En la actualidad es uno de los tratamientos más utilizados, ya que puede servir en etapas avanzadas y ayudar a aumentar la esperanza de vida de los pacientes. Sin embargo, la quimioterapia se caracteriza por dañar también a las células normales y, por lo tanto, tiene diversos efectos secundarios.

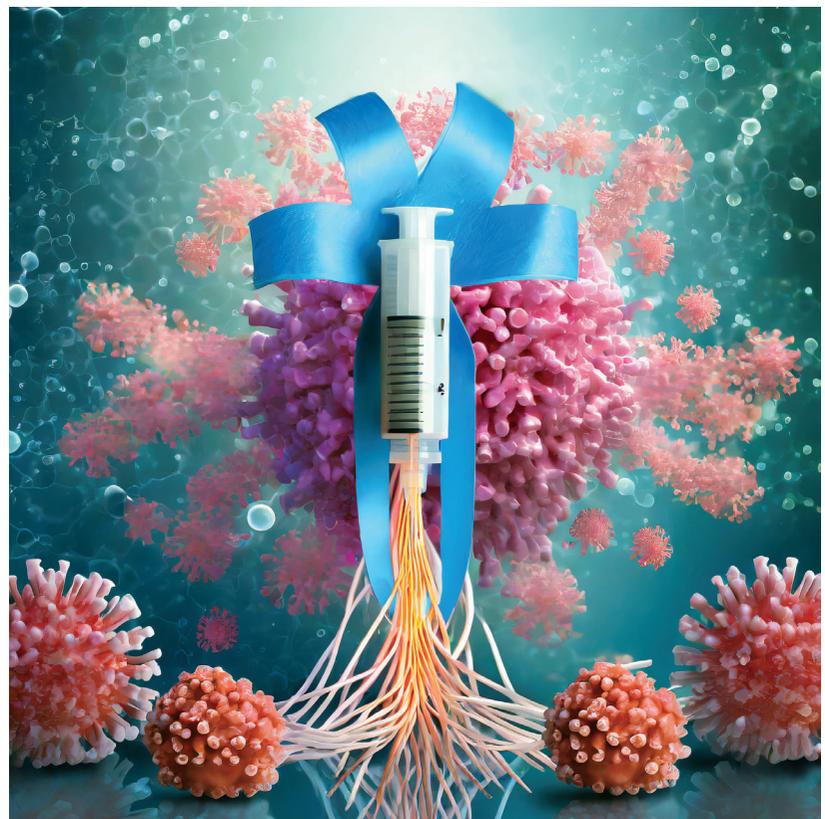
Por otro lado, la radioterapia consiste en usar altas dosis de radiación (ondas electromagnéticas de alta energía) con el fin de dañar el ADN de las

células tumorales y provocar su muerte. Este tratamiento ha tenido grandes avances a partir del desarrollo de múltiples estrategias para tratar de irradiar directamente el tumor y reducir las complicaciones. No obstante, los efectos adversos en esta terapia son muy diversos; algunos llegan a manifestarse durante o después del procedimiento y pueden llegar a dañar aún más la salud del paciente. Además, la radioterapia es menos efectiva en etapas tardías, e incluso los tumores pueden volverse resistentes a estos tratamientos.

Debido a lo anterior, surge la necesidad de desarrollar una terapia alternativa que disminuya los efectos secundarios y que además sea específica contra las células tumorales. La inmunoterapia puede satisfacer estos requisitos.

■ **Antecedentes de la inmunoterapia**

■ La inmunoterapia se empezó a desarrollar incluso antes de que se comprendiera cómo funciona el sistema inmunológico. En 1890, el doctor William



Regresión tumoral
La reducción de tamaño o desaparición de un tumor.

B. Coley (actualmente considerado el padre de la inmunoterapia) fue el primero en observar la **regresión tumoral** en un paciente diagnosticado con un tipo de cáncer (llamado sarcoma) tras una infección aguda por la bacteria *Streptococcus pyogenes*, la cual causa enfermedades como la fiebre escarlantina, la erisipela o la faringitis bacteriana. Coley atribuyó la responsabilidad de esta regresión a dicha bacteria y en 1893 hizo un experimento en el que inyectó estas bacterias atenuadas en otros pacientes con sarcoma. De manera sorprendente, resultó favorable. Con el tiempo, Coley siguió probando su tratamiento, pero en muchas ocasiones no funcionaba e incluso ocasionaba la muerte de algunos pacientes. Esto motivó a que abandonara la idea y diera más atención al desarrollo de otras terapias.

Anticuerpo
Proteína secretada por los linfocitos B, capaz de unirse a un antígeno determinado.

Monoclonales
Proviene de una única célula parental (clona).

Antígeno
Molécula capaz de inducir una respuesta inmune.

Conforme se fue comprendiendo mejor la fisiología del sistema inmune, la idea de Coley para combatir el cáncer se retomó a finales del siglo XX. De forma simultánea, fueron surgiendo tecnologías que aportaron nuevas herramientas para sentar las bases de la inmunoterapia, como el desarrollo de los **anticuerpos monoclonales**, que son creados en laboratorio y tienen la capacidad de unirse a un **antígeno** en particular. Además, surgieron nuevos

conocimientos sobre la participación de los linfocitos T, mismos que permitieron desarrollar una gran variedad de inmunoterapias. Para 2013, la revista *Science* nombró a la inmunoterapia del cáncer como uno de los aportes más importantes en el ámbito de la inmunología, y en 2018 se otorgó el premio Nobel a James P. Allison y Tasaku Honjo por sus descubrimientos en este tema.

Tipos de inmunoterapia

Según el tipo de tratamiento, la inmunoterapia se clasifica en pasiva y activa. La primera utiliza factores externos para reforzar al sistema inmunológico y la segunda estimula de forma directa al sistema para provocar una respuesta contra la enfermedad.

Entre los tratamientos de la inmunoterapia pasiva están los anticuerpos monoclonales que reconocen a las moléculas del tumor. Las células B producen anticuerpos que ayudan al sistema inmunológico a protegernos contra los microorganismos patógenos. Con base en esto, la comunidad científica ha desarrollado anticuerpos monoclonales que pueden atacar diferentes tipos de cáncer (véase la Tabla 1). Estos anticuerpos tienen la capacidad de

Tabla 1. Ejemplos de inmunoterapias aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América y que actualmente se emplean en el tratamiento de diversos tipos de cáncer.

Clasificación de inmunoterapia	Tipo de inmunoterapia	Ejemplos de fármaco	Mecanismo	Tipo de cáncer que ataca	
Inmunoterapia pasiva	Anticuerpos monoclonales dirigidos al tumor	Bevacizumab (Avastin)	Dirigido a la vía factor de crecimiento vascular endotelial/ receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF/VEGFR) que inhibe la angiogénesis	Cáncer de cerebro, cuello uterino, colorrectal, riñón, hígado, pulmón y ovario	
	Anticuerpos monoclonales dirigidos al tumor (BiTE)	Blinatumomab (Blincyto)	Dirigido a CD19 en células tumorales y a CD3 en linfocitos T	Algunos tipos de leucemia	
	Células T CAR	Tisagenlecleucel (Kymriah)			Algunos tipos de leucemia
		Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)	Receptor dirigido contra moléculas presentes en las células tumorales		Algunos tipos de linfoma
		Brexucabtagene autoleucel (Tecartus)			Algunos tipos de linfoma y leucemia
		Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi)			Algunos tipos de linfoma
Inmunoterapia activa	Inhibidores de punto de control	Ipilimumab	Bloqueo de antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4)	Melanoma	
		Nivolumab	Bloqueo de programador de muerte-1 (PD-1)	Melanoma	
	Vacunas contra el cáncer	Sipuleucel-T (Provenge)	Activación de una respuesta inmune tumor específica	Cáncer de próstata	

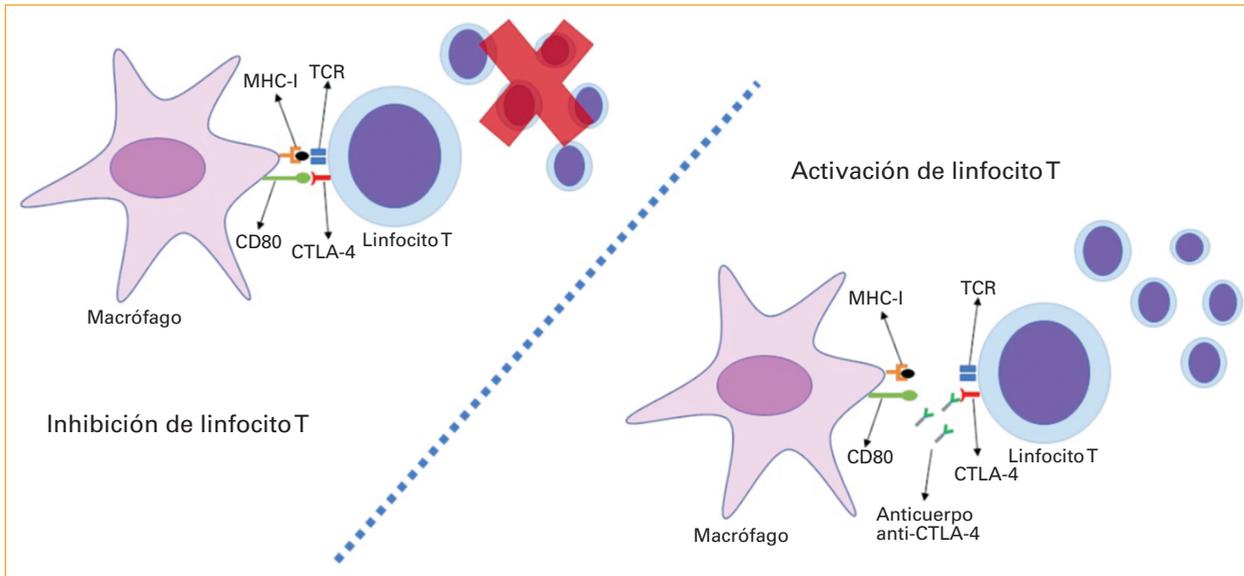


Figura 1. Inmunoterapia pasiva: a) la terapia BiTE se basa en la producción de una proteína que consta de dos regiones variables de un anticuerpo y permite al linfocito T interactuar con la célula cancerosa y eliminarla por medio de sus moléculas citotóxicas, granzimas y perforina; b) los receptores de antígeno quimérico (CAR) constan de una región variable de un anticuerpo contra un antígeno tumoral y el dominio de señalización del TCR (CD3), los cuales son insertados en los linfocitos T mediante un vector viral para que reconozca al antígeno tumoral y genere una respuesta.

unirse a proteínas específicas en la superficie de las células cancerosas e impedir su desarrollo. También pueden actuar contra los antígenos específicos del tumor y facilitar la respuesta inmune para desencadenar la muerte de la célula tumoral.

Con base en esto se ha desarrollado una terapia novedosa, llamada Bispecific T Cell Engagers (BiTE) (Galluzzi y cols., 2014), la cual se compone de una proteína que contiene una parte dirigida hacia un antígeno tumoral y la otra parte que se une a una porción señalizadora del receptor de las células T (CD3). El BiTE forma un puente que permite que el linfocito T interactúe con la célula tumoral para destruirla (véase la Figura 1a). Aunque prometedora, esta terapia aún no se aplica comercialmente y se encuentra en ensayos clínicos para tratar leucemias, cánceres de próstata, de pulmón y colorectal.

Asimismo, otro tipo de inmunoterapia pasiva, llamada transferencia de células adoptivas, funciona a partir de que se extraen los linfocitos T de la sangre del paciente para ser activados o modificados en el laboratorio. Posteriormente serán administrados de regreso al paciente con el objetivo de eliminar el tumor. Mediante la ingeniería genética se ha logrado que las células T presenten en su membrana un

receptor de antígeno **quimérico** (CAR). Esta nueva estructura está conformada por una región del anticuerpo específico contra el tumor, que es la que va a reconocer a las células cancerosas, así como por el sitio de señalización CD3, que será el encargado de activar a las células T (véase la Figura 1b) (Galluzzi y cols., 2014).

Conocidas como células T CAR, actualmente han tenido resultados muy favorables para tratar principalmente leucemias y linfomas. Esta terapia ya se aplica a pacientes, pero sus costos son muy elevados; no obstante, se considera como una de las más prometedoras. Dependiendo de la enfermedad y su grado de avance, el éxito puede oscilar entre 30 y 90% de pacientes que quedan libres de la enfermedad una vez completado el tratamiento.

Por otro lado, en la inmunoterapia activa se estimula de forma directa al sistema inmunológico del hospedero. Hay dos tipos de vacunas contra el cáncer: las preventivas sólo actúan para los cánceres causados por infecciones virales (como el virus del papiloma humano, relacionado con el cáncer cervicouterino), ya que atacan al virus y evitan el posible desarrollo de la enfermedad; por otra parte, las vacunas terapéuticas, generadas a partir de

Quimérico
Como la criatura mitológica de la que toma el nombre, se refiere a una proteína producida en el laboratorio que contiene porciones de otras proteínas diferentes

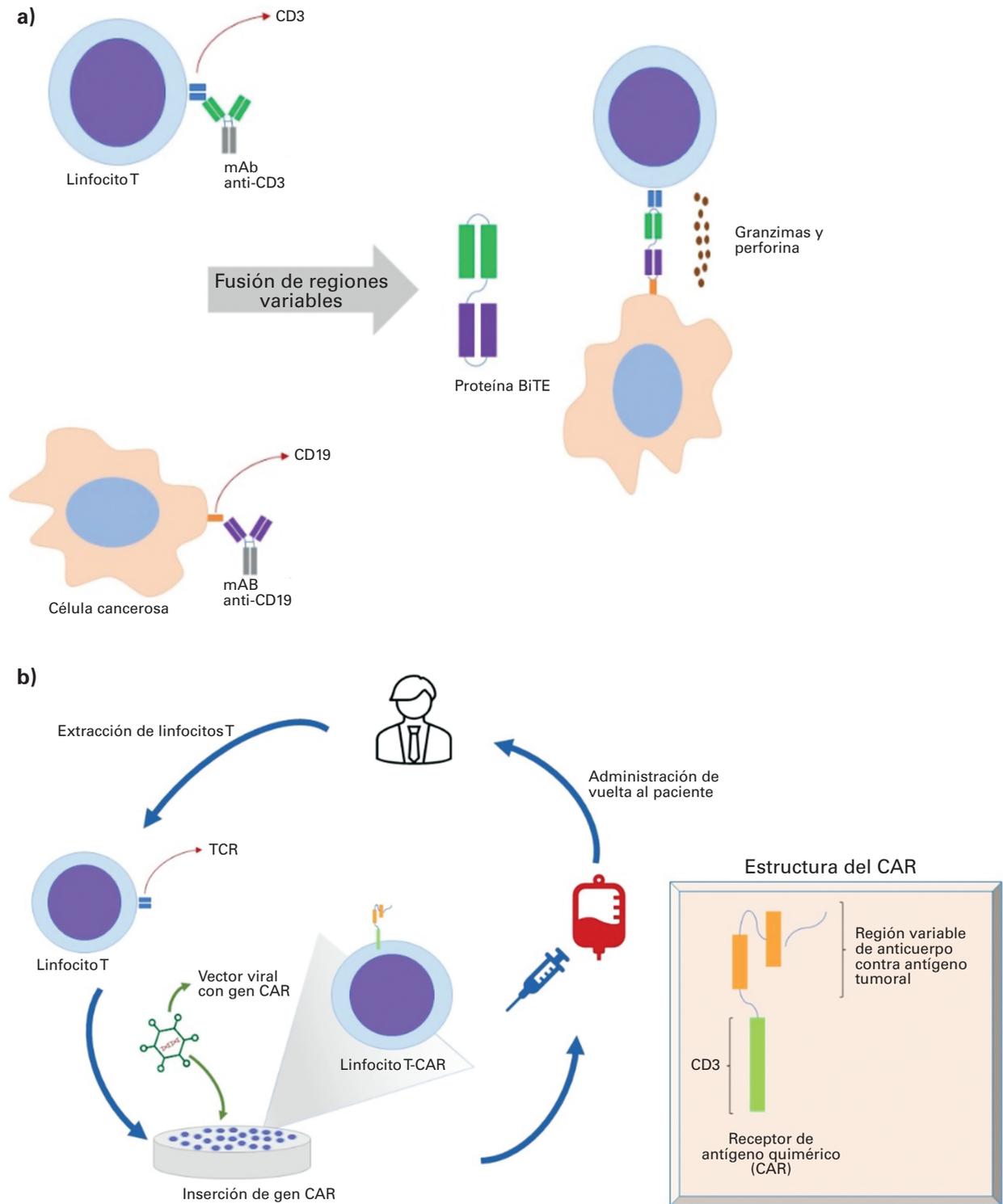


Figura 2. Inmunoterapia activa: los receptores inhibidores, como CTLA-4, al unirse con su ligando (CD80) ocasionan la inhibición de los linfocitos T. El bloqueo de puntos de control se basa en el uso de anticuerpos monoclonales para activar al linfocito T.

antígenos asociados al tumor, estimulan una respuesta inmunitaria antitumoral. Aunque muchas están en proceso de desarrollo, algunas ya han sido aprobadas por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos de América, como es el caso de una vacuna contra el cáncer de próstata, denominada Sipuleucel-T, que puede reducir en 22% la muerte de los pacientes.

Otro tipo de inmunoterapia activa es el de los inhibidores de puntos de control que estimulan a los linfocitos T. Los puntos de control son receptores inhibitorios (véase la Figura 2) que al unirse con sus **ligandos** suprimen la respuesta de las células T al evitar que se descontrolean y ataquen al propio organismo. En los casos de cáncer, estos receptores se expresan y bloquean a las células antitumorales. Los bloqueadores de puntos de control son moléculas dirigidas contra los receptores o ligandos inhibitorios e impiden la interacción inhibitoria en las células T, lo que favorece la activación de estas células. Estas terapias han tenido éxito en 30 a 50% de los pacientes (dependiendo del tumor, grado de avance, efectos adversos, entre otros).

■ Presente y futuro de la inmunoterapia contra el cáncer

■ El campo de las inmunoterapias es muy amplio y de gran pertinencia para el tratamiento del cáncer. Su selectividad hacia el tumor hace que tengan un futuro prometedor cuando se les compara con otras opciones. Debido a que el sistema inmunológico responde de manera natural ante la gran cantidad de patógenos a los que nos exponemos todo el tiempo, entender cómo funcionan sus mecanismos ha traído grandes avances en el área de la inmunoterapia, por lo que se espera disponer de tratamientos más eficaces y específicos contra varios tipos de cáncer en el futuro cercano, para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

No obstante, si bien la inmunoterapia ha mostrado buenos resultados, también posee desventajas significativas, incluido su elevado costo o la falta de equipo especializado que permita volverla accesible a todos los pacientes. Por ejemplo, en México hay

muy pocos hospitales que ofrecen este tipo de terapias y, además, algunas de estas inmunoterapias son personalizadas para cada paciente, lo que aumenta los costos. Desafortunadamente, en algunos tipos de inmunoterapia también se observan efectos adversos, como en el caso de las terapias dirigidas contra PD-L1, pues algunos pacientes han presentado problemas autoinmunes, como pneumonitis y daño renal (Boyce y Salama, 2020). Por ello, todavía se necesitan más estudios para evitar los efectos colaterales no deseados de estas inmunoterapias en el organismo.

Mónica Quiterio Sánchez

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México.
mquiterio9@gmail.com

Norberto Pedroza Cervantes

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México.
norberto13041998@gmail.com

Heriberto Prado García

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas".
hpradog@yahoo.com

Ligando

Sustancia que al unirse específicamente a otra molécula (receptor) provoca una función en la célula que tenga el receptor.

Lecturas recomendadas

- Boyce, L. y A. Salama (2020), "A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity", *A Cancer Journal for Clinicians*, 70:86-104.
- Coley, W. (1893), "The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases", *American Journal of the Medical Sciences*, 105(5):487-511.
- Dahan, R. (2014), "Anticuerpos monoclonales, conjugados anticuerpos-fármacos y anticuerpos bi-específicos", *Cancer Research Institute* [sitio web]. Disponible en: <<https://www.cancerresearch.org/es/immunotherapy/treatment-types/targeted-antibodies#bites>>, consultado el 5 de septiembre de 2023.
- Galluzzi, L., E. Vacchelli y J. Bravo (2014), "Classification of current anticancer immunotherapies", *Oncotarget*, 5(24):12472-12508.